

PERAN GEN TWIST PADA KROMOSOM 7P21 TERHADAP KEJADIAN SINDROM SAETHRE-CHOTZEN

Reza Maulana

Abstrak. Sindrom Saethre-Chotzen merupakan salah satu tipe dari acrocephalosindaktili. Sindrom ini dapat menyebabkan terjadinya craniosinostosis berupa penutupan/penyatuan dini sutura-sutura cranial sehingga dapat menimbulkan malformasi saat kelahiran. Sindrom ini disebabkan mutasi gen TWIST pada kromosom 7p21 yang merupakan regulator transisi epithelial-mesenchim dan migrasi selular pada tahap awal perkembangan fetus. Gen TWIST akan menginisiasi perkembangan mesoderm yang berlanjut pada perkembangan tulang, jantung, otot, dan berbagai sel lainnya. Pemeriksaan klinis harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis, tidak hanya pemeriksaan tulang kepala, namun juga bagian lain yang terkait dengan sindrom ini. (JKS 2015; 2: 87-90)

Kata Kunci : Sindrom Saethre-Chotzen, gen TWIST, 7p21, craniosinostosis

Abstract. Saethre-Chotzen syndrome is one of Acrocephalus syndactyly type. This syndrome causes a craniosynostosis in the form of early closure/unification of the cranial sutures that can cause malformations at birth. This syndrome is caused by a mutation of TWIST gene on chromosome 7p21 which is a regulator of epithelial-mesenchymal transition and cellular migration in the early stages of fetal development. TWIST gene will initiate the development of mesoderm which continues on the development of bones, heart, muscles, and a variety of other cells. Clinical examination should be performed to establish the diagnosis, not only the examination of the skull, but also other parts associated with this syndrome. (JKS 2015; 2: 87-90)

Keyword : Saethre-Chotzen syndrome, TWIST gene, 7p21, craniosynostosis

Pendahuluan

Sindrom Saethre-Chotzen (SSC) merupakan sindrom craniosinostosis (penyatuan dini dari sutura-sutura cranial) dengan dominan autosom, biasanya melibatkan uni atau bilateral sinostosis coronal dan deformitas anggota gerak.¹⁻⁴ Sindrom Saethre-Chotzen sendiri merupakan salah satu dari tipe sindrom acrocephalosindaktili yang selain menyebabkan gangguan pada sutura dan anggota gerak, juga menyebabkan dismorfisme, sindactili, dan kelainan kongenital pada jantung.² Kelainan pada sindrom ini paling banyak menyebabkan gangguan di bagian tulang kepala sehingga dapat menyebabkan kelainan saluran pernafasan serta dapat menyebabkan gangguan bicara.⁵

Epidemiologi

Craniosinostosis (penyatuan dini sutura-sutura cranial) terjadi pada 1 dalam 2100-2500 kelahiran,^{3,6} dan lebih dari 40% kasus disebabkan oleh faktor-faktor genetik yang telah diketahui diantaranya adalah mutasi genetik tunggal ataupun perubahan kromosom.³ Pada penelitian lainnya menyebutkan bahwa angka kejadian SSC adalah satu pada tiap 25.000 sampai 50.000 kelahiran.⁷

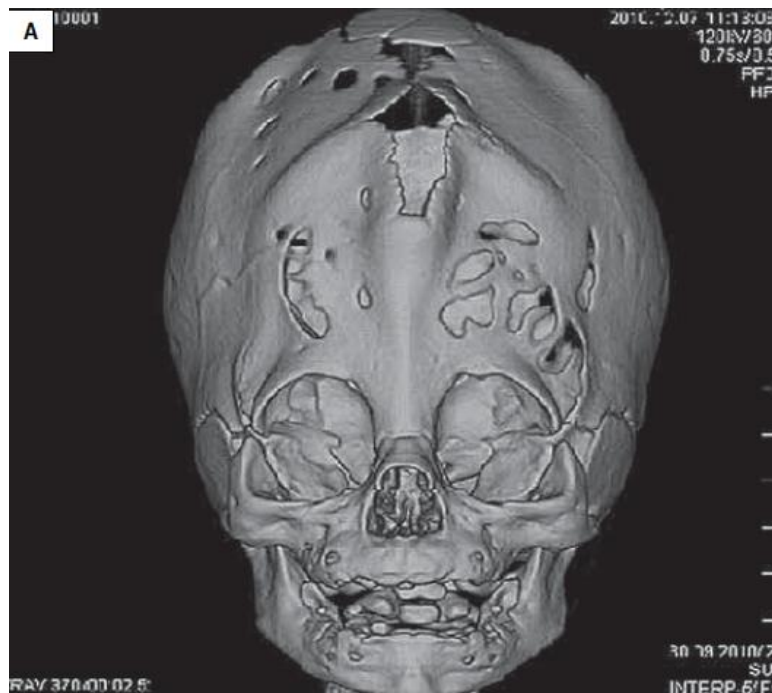
Sindrom Saethre-Chotzen

Saethre-Chotzen merupakan acrocephalosindaktili tipe III.⁸ Mutasi yang terjadi pada gen TWIST kromosom 7p21 telah banyak dilaporkan sebagai penyebab kejadian SSC,^{4,9} yang menyebabkan terjadinya Craniosinostosis.^{4,10} Gen TWIST merupakan gen yang mengkode protein yang mengikat DNA serta berperan dalam proliferasi, sehingga mutasi pada gen ini akan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi premature di sutura

Reza Maulana adalah Dosen Bagian Anatomi Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

koronalis.¹¹ Mutasi pada gen TWIST di kromosom 7 ini yang merupakan titik kunci pada tahap perkembangan awal tulang, wajah, dan anggota gerak akan menyebabkan gangguan perkembangan berikutnya dari perkembangan organ tersebut.² Penelitian terhadap pasien SSC dengan menggunakan analisis FISH menemukan bahwa translokasi yang melibatkan gen 7p21 berlokasi antara D7S488 dan D7S503.⁴ Gangguan

perkembangan di bagian wajah dapat menyebabkan gangguan saluran udara untuk bernafas dan akan membutuhkan penanganan khusus terhadap tindakan yang melibatkan bagian ini seperti anestesi.² Penelitian juga menunjukkan bahwa pasien dengan kelainan craniofacial yang disebabkan sindrom ini juga dapat menyebabkan gangguan kemampuan berkomunikasi.^{5,12}

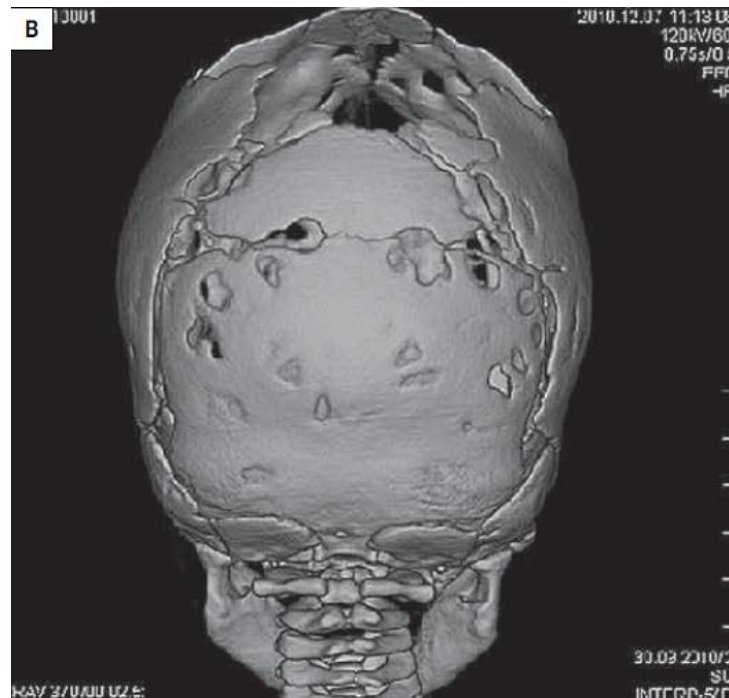


Gambar 1. Ossifikasi dari sutura yang disertai protrusi³

Craniosinostosis

Penutupan dini satu atau lebih sutura cranialis yang biasa disebut craniosinostosis.^{11,13} Kejadian ini terjadi pada satu tiap 2500 kelahiran serta merupakan gambaran dari lebih 100 sindrom genetik pada manusia.¹¹ Craniosinostosis akan menyebabkan deformitas pada bayi yang lahir.¹⁴ Craniosinostosis diklasifikasikan pada single atau multiple (tergantung pada berapa sutura yang terlibat), penyebab (primer untuk penyebab yang tidak diketahui dan sekunder untuk penyebab yang diketahui), atau menurut hubungannya dengan malformasi lain

(nonsindromik dan sindromik).¹³ Penutupan atau penyatuan dini sutura-sutura cranial akan membatasi perluasan/ perkembangan calvaria neonates sehingga dapat menyebabkan ukuran calvaria yang tetap sedangkan organ di dalam bertambah volumenya sehingga dapat menyebabkan tekanan intra cranial meningkat, kejadian ini bahkan dapat menyebabkan kebutaan termasuk retardasi mental.¹⁴ Mayoritas kejadian penutupan premature sutura terjadi pada sutura sagitalis (57% kasus) yang menyebabkan ekspansi frontal dan oksipital.¹¹ Penutupan multisutura dapat dilihat seperti pada gambar 1 dan gambar 2.



Gambar 2. Ossifikasi sebagian dari sutura lamdoidea³

Diskusi

Diagnosis awal craniosinostosis pada masa prenatal sangat tergantung pada analisis DNA fetal pada masa kehamilan.³ Gambaran paling umum yang terjadi yaitu sinostosis coronal, garis frontal yang rendah, wajah asimetris, hipertelorisme, klinodaktili, dimana gambaran ini pada dua dari tiga penderita SSC.⁷ Gen TWIST yang berlokasi di kromosom 7p21 merupakan yang bertanggungjawab terhadap kejadian ini, gen ini mengkode faktor transkripsi dan sebagai regulator perkembangan sel mesenkim selama perkembangan wajah pada masa fetal.^{7,15}

Penutup

Angka kejadian sindrom Saithre-Chotzen yang tinggi harus menjadi perhatian dikarenakan gangguan perkembangan yang diakibatkan SSC ini akan mengganggu tahap perkembangan tubuh. Deteksi SSC sudah dapat dilakukan sejak masa prenatal sehingga dapat dilakukan langkah-langkah untuk mengurangi dampak yang mungkin terjadi setelah kelahiran. Penelitian lanjutan masih terbuka untuk mencari penyebab mutase

yang terjadi pada gen TWIST sehingga kejadian ini bisa dicegah.

Daftar Pustaka

1. Ko JM, Yang J-A, Jeong S-Y, Yoon SH. Two Children with Saethre-Chotzen Syndrome Confirmed by the TWIST1 Gene Analysis. *Journal of Geneti Medicine*. 2011;8.
2. Sharma A, Patel N, Arora S, Ramachandran R. Child with Saithre-Chotzen Syndrome : Anesthetic Management and Literature Review. *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 2014;65:179-82.
3. Massalska D, Bijok J, Kucinska-Chahwan A, Jamsheer A, Bogdanowicz J, Jakiel G, et al. Prenatal diagnosis of craniosynostosis (compound Saethre-Chotzen syndrome phenotype) caused by a de novo complex chromosomal rearrangement (1; 4; 7) with a microdeletion of 7 p 21.3–7 p15.3, including TWIST1 gene – a case report. *Ginekologia Polska*. 2014;85:541-4.
4. Rose CSP, Reardon W, Malcom S, Winter RM. The TWIST gene, although not disrupted inSaethre–Chotzen patients with apparently balanced translocations of 7p21, is mutated in familial and sporadic cases. *Human Molecular Genetics*. 1997;6(8):1369-73.
5. Elfenbein JL, Waziri M, Morris HL. Verbal Communication Skills of Six Children with Craniofacial Anomalies. *Cleft Palate Journal*. 1981;18(1):59-64.

6. Rojas-Pena ML, Olivares-Novarrete R, Hyzy S, Arafat D, Schwartz Z, Boyan BD, et al. Characterization of Distinct Classes of Differential Gene Expression in Osteoblast Cultures from Non-Syndromic Craniosynostosis Bone. *Journal of Genomics*. 2014;2:121-30.
7. Clauser L, M.Galie. Saethre-Chotzen Syndrome. *Orpha*. 2004;1-4.
8. Wilkie aOM, Yang SP, Summers D, Poole MD, Reardon W, Winter RM. Saethre-Chotzen syndrome associated with balanced translocations involving 7p21: three further families. *I Med Genet*. 1995;32:174-80.
9. Moore CM, Best RG. Chromosomal Genetic Disease: Structural Aberrations. *Encyclopedia of Life Science*. 2001:1-8.
10. Reardon W, Winter RM. Saethre-Chotzen Syndrome. *I Med Genet*. 1994;31:393-6.
11. Sadler TW. *Langman Embriologi Kedokteran*. 10 ed: EGC; 2010.
12. Moralli D, Nudel R, Chan MTM, Green CM, Vlpi EV, Benitez-Burraco A, et al. Language impairment in a case of a complex chromosomal rearrangement with a breakpoint downstream of FOXP2. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8(36):1-8.
13. Mufalo PS, Kaizer RdOF, Dalben GdS, Almeida ALPFd. Comparison Of Periodontal Parameters In Individuals with Syndromic Craniosynostosis. *Journal of Applied Oral Science*. 2009;17(1):13-20.
14. Panchal J, Uttchin V. Management of Craniosynostosis. Plastic and reconstructive surgery. 2002;111(6):2032-48.
15. Je E-C, Lca BS, Alcocer G. The Role of Transcription Factor TWIST in Cancer Cells. *J Genet Syndrome Ther*. 2013;4(1):1-7.